

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

FINGERHUT (Simon)

Né le 5 Septembre 1908, à Lwow (Pologne)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES CORRECTIFS DES BARBITURIQUES
DANS
LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE**

Président de Thèse : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

FINGERHUT (Simon)

Né le 5 Septembre 1908, à Lwow (Pologne)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES CORRECTIFS DES BARBITURIQUES
DANS
LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE**

Président de Thèse : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	R JUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi-	
litiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements.....	
Clinique gynécologique.....	
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	
pédie	
Clinique thérapeutique médicale.....	
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de Pa-	
dulte	
Clinique cardiologique	
Clinique de neuro-chirurgie	
Assistance Médico-Sociale.....	
Professeurs sans chaire.....	
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	PIERRE DUVAL.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CLOVIS VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
Pathologie chirurgicale..	AMELINE.	Obstétrique	LANTUÉJOU.
Pathologie médicale	BARIETY.	Pathologie médicale.....	LAROCHE Gu.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.	Parasitologie	LAVIER.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.	Pathologie médicale	LELONG.
Hydrologie.....	BESANÇON JUSTIN.	Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.	Pathologie chirurgicale..	LEVEUF.
Physiologie	BULLIARD.	Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale.....	CATHALA.	Neurologie et Psychiatrie	LEVY-VALENS.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.	Pathologie chirurgicale .	MÉNÉGAUX.
Pathologie médicale	COSTE.	Pathologie médicale.....	MOLLARET
Physique	DOGNON.	Pathologie médicale.....	MOREAU.
Prologie	FEY.	Pathologie chirurgicale..	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale..	FUNCK.	Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Parasitologie	GALLIARD.	Pathologie chirurgicale..	PETIT LUT.
Bactériologie	GASTINEL.	Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Pathologie chirurgicale..	DE GAUDART D'ALLAINES.	Obstétrique	PORTES.
Physiologie	GAYET.	Ophthalmologie	RENARD.
Pathologie médicale.....	DE GENNES.	Physiologie	RICHET.
Physiologie	GIROUD.	Pathologie chirurgicale..	SÈNÈQUE.
Oto-rhino-laryngologie ..	HAGUENAU.	Pathologie médicale.....	TURPIN.
Anatomie pathologique..	HALPHEN.	Obstétrique	VIGNES.
Hygiène	HUQUENIN.	Pathologie chirurgicale..	WILMOTH.
Obstétrique	JOANNON.		
	LACOMME.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale..	LARDENNOIS.
Pharmacologie	BUSQUET.	Obstétrique	LE LORIER.
Physiologie	CHAILLEY-BERT	Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Obstétrique	GUÉNIOT.	Pathologie chirurgicale .	SCHWARTZ.
Pathologie chirurgicale .	HEITZ-BOYER.	Obstétrique	VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCO.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrège
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON FRERE

A MA TANTE ESTEL

A LA FAMILLE A. FRIEDMAN
(New-York)

A MADAME E. BASMAISON
(Clermont-Ferrand)

A MONSIEUR ET MADAME M. WITTMAN
(Paris)

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine
et de la Chirurgie à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de la Pitié.

Membre de l'Académie de Médecine.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présiden-
ce de cette thèse.*

*Hommage respectueux de no-
tre profonde gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. GALLOT

Assistant du Professeur Laignel-Lavastine
Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine.

*Qui nous a guidé dans le
choix de cette thèse En té-
moignage de notre très pro-
fonde gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LAIGNEL-LAVASTINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON.

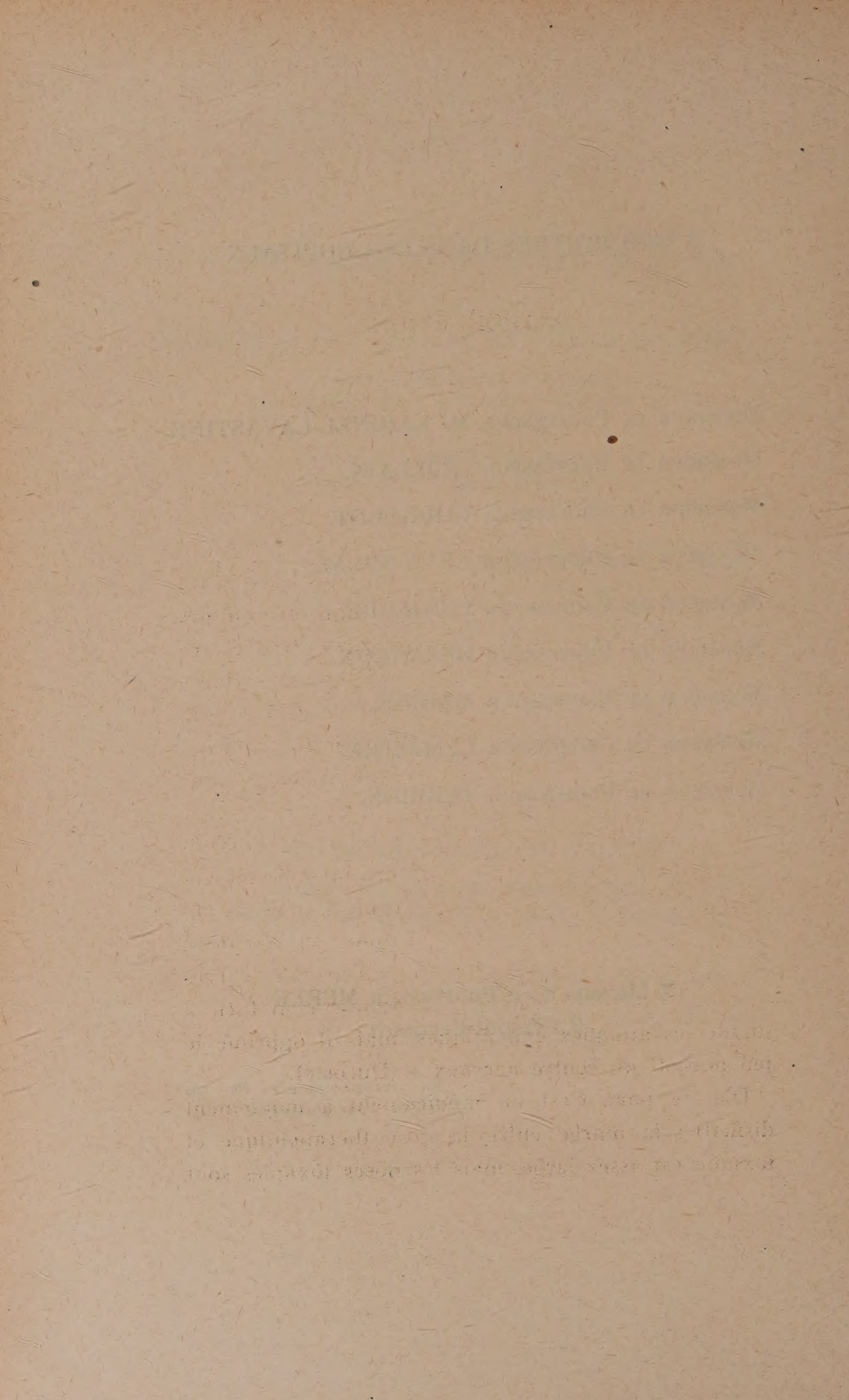
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERLE
(Clermont-Ferrand)

*En reconnaissance de ses
précieux enseignements.*



INTRODUCTION

L'apparition des dérivés phénylés de la malonylurée, marque une date capitale dans la thérapeutique de l'épilepsie en changeant le pronostic de la façon la plus importante. Cela tient à l'introduction des médicaments nouveaux d'une efficacité très élevée et surtout à l'utilisation de la phényléthylmalonylurée qui a découronné tous les médicaments de Laycock, Charcot, Pierre Marie, Crouzon, Bouttier, etc., et qui constitue à présent le plus puissant antiépileptique qu'on ait jamais employé.

Tous les médecins savent apprécier ce merveilleux médicament qui laisse derrière lui tous les autres sédatifs du système nerveux central, mais ils ont pu constater également que, comme ces derniers, c'est un médicament d'action un peu brutale. « Très actif sur l'élément convulsif, il frappe trop fort, il jugule les attaques épileptiques, mais il opprime le jeu normal du centre nerveux » (Ducosté).

D'autre part, c'est un médicament à maniement difficile ; la marge entre la dose thérapeutique et toxique est assez large, mais les doses toxiques sont

essentiellement variables selon les susceptibilités individuelles. Des accidents peuvent survenir avec des doses presque thérapeutiques, alors que dans d'autres cas des doses considérables n'entraînent guère d'accidents graves. Ces cas, où les barbituriques sont mal tolérés, sont très fréquents, surtout lorsqu'on donne la dose suffisante pour juguler les accès (30 % pour Laignel-Lavastine et Gallot).

Si l'on y ajoute que la phényléthylmalonylurée agissant d'une façon très efficace sur les malades ayant des crises très fréquentes, paraît avoir une action moins complète lorsqu'il s'agit d'individus ayant des crises en décharge groupées à intervalles plus ou moins éloignés (Pagniez), on comprendra pourquoi, au cours de ces dernières années, on s'est proposé de supprimer les inconvénients des barbituriques, sans nuire à leurs qualités effectives, en corrigeant ce qu'ils peuvent avoir de défectueux, ceci par une combinaison de remèdes qui produit un effet plus certain, plus prompt et plus considérable qu'une dose équivalente de la substance de base.

Tout à tour divers auteurs : Pierre Marie, Crouzon, Carrière, Maillart, Bompert, Ducosté, Laignel-Lavastine et Gallot, ont recommandé d'user simultanément des divers toniques du système nerveux central : caféine, strychnine, arseniate de soude, cortico-surrénale et paullinia sorbilis.

Comme nous suivons dans le service du Professeur Laignel-Lavastine, un assez grand nombre de malades, traités par la médication barbiturique cor-

rigée, l'assistant du service, le Docteur Gallot, qui s'en occupe spécialement, nous a inspiré le sujet de cette thèse, ce qui nous permettra d'exposer plus loin les résultats obtenus.

APERÇU CLINIQUE

Pour comprendre la valeur de cette correction, nous allons passer en revue les différents inconvénients des barbituriques, qui ont incités les auteurs à la recherche des associations corrigeantes. Mais il faut dès le début souligner la bénignité relative de ces accidents, ce qui n'exclue du reste la nécessité de leur prévention, devoir capital du médecin.

La susceptibilité individuelle défie toute précision et les barbituriques peuvent donner deux ordres d'accidents :

- 1° Barbiturisme ;
 - 2° Intolérance ;
- auxquels s'ajoute
- 3° La résistance aux barbituriques.

I. — PETIT BARBITURISME

En général on observe une dépression physique et psychique.

Les malades présentent un état de torpeur continue, parfois assez profonde, réagissant aux excitations extérieures assez difficilement et surtout lentement. L'activité cérébrale se rétrécit, l'attention s'émousse, « l'ouvrier ne peut secouer sa paresse et

l'intellectuel ne trouve plus de plaisir à l'exercice de son intelligence » (Ducosté).

Ce qui prédomine, c'est la somnolence ; le matin, le réveil est difficile, dans la journée, le malade s'endort fréquemment et s'il travaille, il est obligé de lutter contre le sommeil. En même temps, ou bien isolément, on note des vertiges, des céphalées ou une dépression médullaire avec impuissance sexuelle. Parfois, il signale une impotence musculaire, surtout des membres inférieurs.

Tantôt le syndrome psychique prend la forme d'une excitation psychique présentant une analogie avec l'intoxication alcoolique aiguë : état confusionnel, ébrieux avec surexcitation euphorique ; agitation, incoordination motrice et troubles de l'équilibre ; la parole empâtée, parfois dysarthrie.

Amplification assez embarrassante des manifestations idéo-obsessives (Divry). Quelquefois, hallucinations.

Les états de dépression et d'excitation peuvent coexister.

Le pouls devient petit, ralenti, la tension artérielle baisse.

L'intoxication subaiguë ou chronique, que complique un emploi prolongé des barbituriques, peut conduire à une véritable toxicomanie.

G. Maillart et Jammet rapportent plusieurs cas d'anémie chez les épileptiques traités depuis longtemps par la phényléthylmalonylurée à doses élevées. Ils ont noté des anémies importantes survenues insidieu-

sement et sans cause apparente, qui furent découvertes d'abord par hasard puis vérifiées par un examen systématique. La caractéristique de ces anémies est la diminution du nombre des globules rouges au-dessous de 3.000.000 avec souvent anisocytose à polynucléaires.

Certains auteurs ont observé des ulcérations barbituriques indolentes, sans signes infectieux et les ont attribuées à une atteinte du centre neuro-végétatif de la base. Il faut ajouter que, à l'autopsie, on ne trouve rien.

II. — INTOLÉRANCE

On observe conjointement avec le petit gardénisme ou séparément, des accidents qui revêtent le type anaphylactique : Apparition subite d'œdème et d'éléments bulleux ou maculo-vésiculeux sur le visage ou sur tout le corps, avec en même temps prurit, fièvre, céphalée. Soit plus fréquemment, vers le neuvième jour, apparition des érythèmes pseudo-infectieux (phénomènes de biotropisme de Milian, Tardieu, Chavany, Vannier) simulant très fréquemment la scarlatine, mais ne débutant pas et ne dominant pas aux plis de flexion des membres ; ou bien on a l'impression qu'il s'agit d'une rougeole, soit de la rubéole, soit plus rarement d'un érysipèle ou d'un urticaire. Assez souvent, on peut aussi constater un énanthème et une angine, tandis que la langue saburrale n'est nullement caractéristique d'une éruption infectieuse.

En même temps, céphalée, albuminurie, soit bouffissure de la face, épaissement des lèvres, chute des cheveux, altération des ongles. Parfois ictère grave et mort s'ensuivent.

En général c'est une éruption apyrétique et plus fréquente chez la femme.

Plus rarement on a observé des adénites, de la raideur et du gonflement douloureux des extrémités distales des membres (Leroy) s'installant insidieusement de façon souvent symétrique.

Tardivement on observe des arthralgies, des myalgies. La douleur, peu marquée en général, peut néanmoins devenir vive, insupportable, ainsi que Maillard l'a signalé, dans des cas de véritable rhumatisme phényléthylmalonylurétique, qui joue le rôle d'un obstacle essentiel au traitement systématique.

III. — GARDÉNALO-RÉSISTANCE

Il existe des cas rebelles qui ne cèdent pas aux seules médications barbituriques. Ces cas sont rares, car en général, il s'agit d'une fausse résistance, soit par traitement irrégulier et insuffisant, soit par les accidents qui empêchent le traitement régulier et systématique.

Dans ces cas, rentre le groupe des malades ayant des crises en décharge, groupées à intervalles plus ou moins espacés, et les individus qui voient persister leurs troubles psychiques et même leur aggravation. Il faudrait cependant signaler que cette dernière observation est toujours combattue par la plupart des auteurs.

PRINCIPES DE LA METHODE

Il s'agit d'imbiber et de maintenir en état d'inhibition le centre épileptogène, par des moyens actifs pouvant rendre tout ce dont ils sont capables à dose optima, sans apporter leurs inconvénients secondaires.

Ce but est atteint par une association médicamenteuse qui semble au premier abord paradoxale, car, au point de vue pharmacodynamique, le médicament de base se comporte vis-à-vis de ses associés, comme antidote direct, tandis qu'en réalité, il s'agit uniquement d'un antagonisme indirect, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de neutralisation véritable, l'action physiologique propre aux deux drogues n'en étant en rien influencée. On conçoit facilement l'importance de ce facteur réciproque qui permet dans la pratique de pouvoir recourir aux avantages effectifs des composants, sans avoir à s'inquiéter de leur action pharmacodynamique d'intolérance propre et de toxicité si relative, soit-elle.

De nombreux auteurs ont essayé de trouver dans une synergie médicamenteuse, le moyen de diminuer les doses de phényléthylmalonylurée tout en profitant de son heureuse action. Les premiers, Pierre Marie, Crouzon et Bouttier, prescrivirent l'association tartrate borico-potassique et phényléthylmalonylurée. Ils ont constaté qu'ils obtenaient les réductions des crises avec des doses de phényléthylmalonylurée inférieures à celles qui sont nécessaires lorsque cet

agent est employé seul. D'autre part, Ducosté avait signalé la nécessité d'associer des correctifs aux barbituriques et après quelques tâtonnements, il s'était arrêté à la caféine, afin d'améliorer l'état intellectuel en luttant contre la torpeur ; les résultats ont été des plus encourageants.

Carrière a essayé de perfectionner encore cette indication en réunissant les méthodes de Pierre Marie et de Ducosté et comme il craignait que l'accoutumance à la caféine ne forçât à augmenter les doses, il eut l'idée d'employer la strychnine en alternance avec la caféine, dans l'association avec la phényléthylmalonylurée.

Ainsi, la plupart des auteurs ont cherché à remplir les conditions par l'association aux barbituriques, des stimulants du système nerveux central en choisissant des médicaments à réputation bien connue et à action pharmacodynamique bien définie, parmi lesquels la caféine, la strychnine, et la cortico-surrénale font l'objet de notre description.

CORRECTIFS

CAFEINE

Parmi les stimulants et excitants nerveux, la caféine, non seulement compense admirablement les inconvénients dépressifs de la phényléthylmalonylurée, sans porter aucune atteinte à son action propre, mais y ajoute encore ses propres effectifs.

En effet, son étude pharmacodynamique nous montre que, outre ses propriétés diurétiques, la caféine excite le système nerveux central, les fibres musculaires lisses, striées et cardiaques. La caféine est un vrai excitant cérébral dont l'action débute par l'aire psychique, puis s'étend à l'aire motrice et enfin à la moëlle épinière.

A faible dose, elle facilite la perception des excitations sensorielles et l'association des idées. Le travail intellectuel s'améliore tout en s'effectuant plus vite qu'à l'état normal. La conscience est accrue si l'on entend par cette expression le total des impressions perçues au même moment. La fatigue disparaît. Le travail musculaire augmente beaucoup en efficacité, sans dépression secondaire, contrairement à ce qui est le cas avec l'alcool. A l'ergographe, les contractions musculaires ont une intensité accrue et persistent beaucoup plus longtemps qu'à l'état normal.

A côté on note les effets cardiaques : accélération du rythme, et renforcement de la tonicité, dus à l'augmentation de l'excitabilité des centres accélérateurs et de la fibre cardiaque.

Par suite de la rapide transformation de la caféine dans l'organisme et de la facile élimination des substances en provenant, il ne se produit ni rétention, ni accumulation, aucune accoutumance, ni même intoxication chronique. Par suite de l'administration quotidienne de doses modérées de caféine.

Donc, en résumé, la caféine a une action qui peut compenser les effets dépressifs des barbituriques. Si

on l'associe aux sédatifs et narcotiques, il en résulte une synergie à double sens, car, si la caféine agit vis-à-vis d'hypnotiques à titre antagoniste, ceux-ci réagissent réciproquement et identiquement sur la caféine et ensemble, ils ont une action neurotrope dans un sens sédatif. D'où, double avantage : l'action propre de chacun n'est pas enrayée, l'intolérance et la toxicité ne nous inquiètent pas, ce qui est un avantage pratique d'une importance capitale, dont bénéficient aussi bien le médecin que le malade.

MODE D'EMPLOI — DOSES

D'après Carrière, Godard et Legal sont arrivés à introduire dans leur asile une médication suffisamment souple et d'un emploi facile pour l'ensemble des épileptiques de l'asile.

Ils prescrivait alternativement une solution incolore de tartrate, glycérine, atropine et caféine pendant une semaine, puis une solution colorée rouge, où la caféine est remplacée par la strychnine, pendant la deuxième semaine.

Solution incolore.

La phényléthylmalonylurée comme habituellement.

Tartrate 55 gr.

Glycérine 30 gr.

Sulfate neutre d'atropine 0 gr. 008.

Caféine 4 gr.

Eau 1.000 gr.

La solution colorée contient :

Strychnine : 0 gr. 065 à la place de la caféine.

Une cuillerée à soupe de cette solution correspond dans cette médication à 0,05 de phényléthylmalonylurée.

Ils ont traité ainsi 60 épileptiques, (grands malades), qui, malgré des doses variables de la phényléthylmalonylurée, présentaient des crises violentes et nombreuses. Cette médication associée et poursuivie pendant six mois, a permis de varier la posologie et d'établir une dose optima avec une dose minima du barbiturique.

Les résultats obtenus étaient des plus encourageants; dans 20 % des cas, les crises ont été supprimées.

Dans 70 % des cas les crises ont été diminuées ou remplacées par des vertiges peu nombreux.

Dans 8 % on a dû interrompre le traitement.

La diminution du barbiturique variait de 30 % à 50 %, chiffres assez importants étant donné l'activité et l'emploi prolongé du médicament.

Adler de Strasbourg, donne une statistique impressionnante, car son expérience se base sur 750 cas. Dans 11,8 % de ces cas les résultats varièrent à l'infini.

Dans presque tous les autres cas, la rémission était complète, les malades restant sous l'influence du traitement.

Nous avons emprunté les statistiques aux auteurs cités plus haut, car le nombre de nos malades traités

par l'association phényl éthylmalonylurée-caféine n'est pas aussi élevé. Toutefois, dans la grande majorité des cas, nous avons eu des résultats remarquables et nettement supérieurs à ceux de la phényléthylmalonylurée employée seule à doses plus fortes chez les mêmes malades.

De même que d'autres auteurs, nous avons observé que sous l'influence de l'association caféine-phényl-éthylmalonylurée la violence et le nombre des crises diminue, l'état général et l'état mental des malades s'améliore; la dose optima du barbiturique est abaissée, ni accident d'intoxication, ni intolérance.

Nous avons employé cette association de la façon suivante :

D'abord, nous avons cherché la dose optima du barbiturique qui dans la moyenne des cas était 0,15 par jour, dans les cas graves jusqu'à 0,70 par jour; à la dose ainsi repérée, nous ajoutons ensuite la caféine, la moitié de la dose du barbiturique; puis de jour en jour, nous diminuons la dose de barbiturique de 1/2 mg par jour, par périodes de 15 jours, prêts à augmenter de nouveau immédiatement la dose jusqu'à la dernière optima, si le moindre trouble moteur ou même un équivalent devait surgir.

Ainsi nous sommes arrivés à une réduction notable (30-40 %) de la dose de barbiturique.

La régression des doses de caféine se fait par rapport au barbiturique mais à un rythme beaucoup moins rapide.

Nous sommes arrivés dans quelques cas, à faire

disparaître les crises comitiales avec une formule médicamenteuse où le barbiturique était réduit à 0.

STRYCHNINE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

La strychnine est un excitant de la moëlle épinière. Chez les mammifères les petites doses accroissent les réflexes, les doses moyennes déterminent des secousses, les fortes doses provoquent le tétanos et la mort par asphyxie pendant un accès de convulsion.

Chez l'homme, après injection de 1 à 3 mg. de sulfate de strychnine, la sécrétion salivaire s'exagère, l'appétit augmente, l'excitation vis-à-vis des impressions sensorielles s'exalte, le tonus musculaire est renforcé et la vaso-constriction est marquée. A la dose de 1 mg. 1/2 le tétanos se produit quelquefois chez les adultes.

L'origine du tétanos n'est pas périphérique mais centrale; certains auteurs — Houghton et Baglioni — pensent que son activité s'exerce uniquement sur les neurones intercalaires des cornes postérieures dont la conductibilité est accrue. Les autres considèrent les convulsions tétaniques comme étant le résultat d'action de la strychnine, à la fois sur les cellules sensibles et motrices de la moëlle.

La strychnine semble entraver les inhibitions centrales.

Chez les mammifères l'injection intraveineuse d'une faible dose provoque une diminution considérable des chronaxies nerveuses.

Ce phénomène est d'autant plus marqué chez les mammifères que la chronaxie du nerf est plus élevée normalement.

Son action sur le cerveau de l'homme est très faible. L'aire motrice paraît un peu plus excitable. On obtient des réponses motrices, par un courant électrique d'intensité plus faible qu'à l'état normal. L'intelligence reste intacte.

En résumé : Action tonique sur la cellule nerveuse et stimulante sur les centres nerveux avec recul sensible du seuil du sommeil. Augmentation de l'activité fonctionnelle avec régulation et coordination des mouvements volontaires réflexes.

Au point de vue physiologique, l'association d'un barbiturique, qui est un dépresseur basilaire, et de la strychnine médicament convulsiant, peut paraître une chose curieuse. Or, les essais de Maillard, de Godard et Legal, de Laignel-Lavastine et Gallot ont montré que cette association est fort heureuse, car elle provoque toutes les réactions cherchées :

1° Augmentation de la tolérance aux doses élevées de barbiturique.

2° Disparition ou diminution des phénomènes d'intoxication et d'intolérance.

3° Renforcement de l'action de la phényléthylmalonylurée par la strychnine.

La dose de strychnine employée a toujours été parfaitement tolérée, sans aucun phénomène d'accoutumance. Nous nous sommes adressés aux 2 genres de malades :

a) Grands épileptiques à crises rebelles aux fortes doses de phényléthylmalonylurée.

Dans ces cas, l'association a permis d'élever la limite de leur tolérance, ce qui a diminué considérablement la fréquence des crises et amélioré leur état général;

b) Les malades qui présentent plus ou moins de crises avec une dose moyenne de phényléthylmalonylurée, voient leurs crises disparaître sous l'influence d'une médication barbiturique régulière et très prolongée, mais en même temps ils présentent des troubles empêchant l'activité quotidienne de leur vie et dont les causes siègent dans leurs médicaments. Ici aussi l'association B. S. entraîne une régression complète des crises, une amélioration de l'état général et psychique, rétablit ou augmente l'appétit, relève la tension artérielle, et surtout fait disparaître la somnolence, la torpeur, les céphalées et l'impuissance. On peut aussi signaler comme résultat de l'association B. S. la prévention des suicides assez fréquents chez ce genre de malades, facilité par la provision des barbituriques.

Nous avons eu à notre disposition deux dosages B. S. l'un à 3/10, l'autre à 6/10 de mgr. de strychnine pour 5 cgr de phényléthylmalonylurée sodique. Après quelques essais, nous nous sommes rendu compte que la deuxième solution (10 gouttes de solution B. S. l'un à 2/10 l'autre à 6/10 de mgr. de strychnine) avait produit de meilleurs résultats. Nous donnons solution parce que à côté de la forme solide elle

s'est montrée plus active et plus maniable, en permettant des précisions.

Pour chaque malade, il existait une dose minima au-dessous de laquelle on ne peut descendre sans voir la réapparition immédiate des accès. Il s'agit donc d'établir tout d'abord cette dose minima avec laquelle le malade est en parfait équilibre. Grâce à l'association B. S.; on arrive en moyenne à abaisser cette dose minima de 25 %.

Par exemple un malade équilibré avec 25 cgr. de phényléthylmalonylurée, (crise avec 23 cgr) si on le soumet à l'association B. S., — d'abord à 0,25 puis à 0,20, — aucun accès pendant plusieurs mois, mais dès qu'on substitue à cette solution B. S., — 0,20 de phényléthylmalonylurée une crise surgit.

A cette médication corrigeante, on peut ajouter un diurétique qui contribue au résultat obtenu et dans la solution que nous employons, l'extrait de paullinia sorbilis joue le rôle de diurétique par la caféine qu'il contient, de tonique et d'euphorisant par la guarana. Cet extrait agirait-il sur les vertiges ? (Brissot).

Enfin, il n'est pas sans importance de souligner la non activité de l'association sur les équivalents isolés.

Nous avons traité de cette façon 36 malades. Les résultats furent excellents et ceci, d'emblée, exception faite d'un malade qui présentait des équivalents (absences) comme unique manifestation des troubles commitiaux. Mais dans ce cas unique, si l'association B. S. n'a pas réagi, l'association B.-caféine a parfaitement amélioré notre petit malade.

SULFATE DE PHENEDRINE

Avec le 2194 R. P. nous avons moins d'expériences, car nous ne l'avons utilisé que dans un nombre restreint des malades. C'est un sympathicomimétique et un stimulant remarquable du système nerveux central, il diminue la fatigue physique et psychique, fait disparaître les crises, augmente l'énergie, donne une bouffée euphorisante, une sensation de bien être, réveille l'attention intellectuelle, rend l'effort physique plus facile. A ce titre il est parfaitement indiqué pour corriger le désavantage des barbituriques et il corrige et renforce heureusement leur action.

Nous avons employé le Sulfate de phényl 1-amino 2-propane sous forme de solide à la dose de 0,003 — 0,005 par jour, le matin de préférence pour pallier à l'insomnie.

LA CORTICO-SURRENALE.

Pour annihiler certains phénomènes toxiques et diminuer l'effet hypnogène des barbituriques, Bayard a adopté à la suite des nombreuses expériences, la cortico-surrénale (Bayard., Soc. de thérapeutique, Avril 1937).

Dans ses expériences (sur les lapins) il cherchait d'abord le coefficient de toxicité des sels de Malonylurée, puis la dose neutralisante de cortico-surrénale. Ainsi il a trouvé que 23 cgr à 24 cgr de cette dernière neutralise le pouvoir toxique et le pouvoir hypnotique de 10 cgr. de Malonylurée.

En effet la cortico-surrénale agit comme un véritable antidote tant au point de vue toxicité qu'au point de vue élimination et elle corrige l'action dépressive des sels de la Malonylurée en agissant sur la tension artérielle. Cette association a son utilité dans le traitement des épileptiques par des doses très élevées des barbituriques.

OBSERVATIONS

1. — Mme C... An., 32 ans, consulte le 4-1-36.

Crises comitiales depuis la puberté. Depuis 1931 elle a été traitée comme spécifique, sans preuve sérologique de la spécificité.

Actuellement malgré la prise régulière de 0 gr. 15 de phényléthylmalonylurée par jour, elle fait une crise par mois, 10 jours avant ses règles. On conseille l'augmentation de la dose jusqu'à 0 gr. 25 par jour, pendant les 10 jours qui précèdent les règles, mais cette dose provoque une dépression avec somnolence, asthénie générale et vertiges ce qui l'oblige d'arrêter son travail. Nous remplaçons alors le phényléthylmalonylurée par 40 gouttes d'une solution dont 2 gouttes contiennent :

phényl éthylmalonylurée sodique 0,01

sulfate de strychnine 0,00012

Extrait de paullinia 0,005

Cette dose très bien supportée, fait disparaître les troubles engendrés par les barbituriques, ainsi que les crises qui précédaient la période des règles.

2. — M. D... Marcel, 36 ans, Salle Piory, 22-1-38.

Equivalents dans l'enfance. Crises d'épilepsie depuis l'âge de 26 ans, surtout le soir. Crises assez rapprochées malgré la prise journalière de 0 gr. 15 de phényléthyl-

malonylurée. On augmente la dose du barbiturique à 0,20, mais en même temps que la disparition des crises, il note un changement de caractère, avec état d'excitation une tendance à dormir. La diminution de la dose fait surgir les crises. On prescrit alors 40 gouttes d'une solution à 6/10^e de mgr. de strychnine pour 0,05 de barbiturique, qui fait disparaître les inconvénients des barbituriques. 30 gouttes de cette solution font ultérieurement sa dose optima.

3. — P... Guy, 10 ans, consultation 22-12-36.

Jusqu'à 4 crises en une journée. 15 cgr. de phényléthylmalonylurée provoque un état d'obnubilation, avec troubles de caractère, inquiétant ses parents.

La même dose du barbiturique associée au sulfate de strychnine, transforme l'enfant car son emportement est devenu normal.

4. — Mlle B... Sim., 29 ans, salle Brouardel, 15-3-38.

Epilepsie depuis l'âge de 5 ans. Crises fréquentes surtout à l'époque des règles. Le traitement régulier avec 15 cgr. de phényléthylmalonylurée ne suffit pas et on est obligé d'augmenter la dose jusqu'à 0 g. 20. Après 14 jours apparition d'un érythème simulant la scarlatine.

La suppression du barbiturique provoque un état de mal. Son remplacement par une association barbiturique-strychnine dans laquelle le barbiturique est à la dose de 0 gr. 20, fait disparaître les crises, et après la disparition de l'érythème aucun accident d'intolérance ne surgit avec ce dernier traitement. La malade signale qu'elle a déjà fait un érythème identique lors d'un essai d'augmentation de la dose au dessus de 0 gr. 15.

5. — Mlle L... Gil., 22 ans, consultation 12-2-38.

Crises d'épilepsie généralisée 3 fois par mois. 0 gr. 20 de phényléthylmalonylurée mal supportés : état de dépression psychique et physique. Cet état disparaît lorsqu'elle prend 40 gouttes de l'association strychnine phényléthylmalonylurée sodique extrait de paullinia.

6. — H... Saïd, 18 ans, consultation 26-11-35.

Traité pendant 3 ans par la phényléthylmalonylurée. Il faut monter à 25 cgr. pour faire disparaître ses crises, mais cette dose lui donne une somnolence diurne et une insomnie nocturne. La substitution au barbiturique seul d'une médication barbiturique à la même dose mais corrigée par la strychnine à 6/10^e de mgr. par 5 cgr. de phényléthylmalonylurée, lui permet de reprendre une vie normale.

7. — Mme E... Henriete, consultation 21-12-35.

Une dose de 0 gr. 20 de phényléthylmalonylurée ne suffit pas pour enrayer ses crises d'épilepsie. Mais l'élévation de la dose à 0,25 lui donne des vertiges, de l'angoisse avec sensation de striction épigastrique. On lui prescrit alors 0 gr. 30 de phényléthylmalonylurée mais sous forme liquide associés à la strychnine à 6/10^e de mgr. Les crises ainsi que l'anxiété et les vertiges disparaissent, mais la strychnine l'énerve, et entraîne une insomnie. L'association d'un hypnotique léger fait bien supporter cette médication.

8. — M... René, 28 ans, consultation 5-10-37.

Crises comitiales depuis l'âge de 20 ans. 2 crises par mois. 0,25 de phényléthylmalonylurée par jour provo-

quent une sensation de fatigue avec somnolence, qui disparaissent par la substitution au barbiturique seul d'une solution barbiturique strychnine (50 gouttes).

9. — Fr. Charles, 31 ans, consultation 26-1-37.

Crises épileptiques avec fugues ambulatoires. Il ne tolère pas une dose nécessaire supérieure à 0 gr. 25 de phényléthylmalonylurée, mais la dose de 0 gr. 40 en association avec la strychnine est très bien supportée et fait disparaître complètement les crises.

10. — C., Antoine, 17 ans, consultation 30-11-37.

Crises épileptiques localisées à la moitié gauche du corps. 0 gr. 10 de phényléthylmalonylurée n'empêchent pas la répétition des accès, mais la même dose associée au sulfate de strychnine donne un résultat positif.

21. — Amédée L., 44 ans, consultation 1-2-35.

Epilepsie d'origine obstétricale, première crise à 9 ans. Une crise par semaine, plusieurs équivalents chaque matin. Avec 20 cgr. de phényléthylmalonylurée, les crises s'espacent, les équivalents persistent ; il faut monter à 30 cgr., mais le malade est somnolent, doit interrompre son travail ; il accuse une impuissance sexuelle totale. Nous le mettons à 0 gr. 30 puis 0 gr. 25 de l'association phényléthylmalonylurée + strychnine ; les crises disparaissent, les équivalents sont rares, le malade se sent très bien, l'impuissance disparaît complètement. Depuis quelques mois la situation est parfaite.

Les 2 tableaux qui suivent ces quelques observations, mettront mieux en évidence les résultats obtenus que l'énumération des cas multiples.

Tableau I
Gardénalisme avec somnolence

	Dose de phényl-éthyl- malonylurée tolérée	Dose nécessaire mais toxique	Dose de phényl-éthylmalonylurée strychnine suffisante
1	15 cgr	20-25 cgr	23 cgr
2	15 cgr	20 cgr	17 cgr 1/2
3 (enfant de 10 ans)	10 cgr	15 cgr	15 cgr
4	15 cgr	20 cgr	20 cgr
5	15 cgr	20 cgr	20 cgr
6	10 cgr	25 cgr	25 cgr
7	20 cgr	—	30 cgr
8	20 cgr	—	25 cgr
9	25 cgr	—	40 cgr
10	20 cgr	—	10 cgr
11	30 cgr	—	40 cgr
12	20 cgr	—	37 cgr

13 L'adjonction de strychnine tend à faire réapparaître chez un enfant de 10 ans les équivalents qui s'étaient très atténués avec la phényl-éthylmalonylurée associée à la caféine.

Tableau II
Vertiges — Céphalées — Impuissance

	Dose de phényl-éthyl- malonylurée tolérée	Dose nécessaire mais toxique	Dose de phényl-éthylmalonylurée strychnine suffisante
14	15 cgr	25 cgr	25 cgr
15	20 cgr	—	30 cgr
16	25 cgr	—	30 cgr
17	15 cgr	25 cgr	22 cgr 1/2
18	20 cgr	25 cgr	25 cgr
19	20 cgr	—	40 cgr
20	25 cgr	—	25 cgr
21	20 cgr	30 cgr	25 cgr
22	15 cgr	30 cgr	30 cgr
23	10 cgr	25 cgr	20 cgr
24	30 cgr	40 cgr	35 cgr

CONCLUSIONS

On ne conteste plus aujourd'hui le rôle prépondérant de la phényl éthylmalonylurée dans le traitement de l'épilepsie.

Le barbiturique doit être donné à dose suffisante et cette dose, qui fait disparaître les crises varie avec chaque malade.

Souvent la posologie idéale ne peut être atteinte, parce que le malade présente les manifestations dépressives particulières du petit gardénalisme.

Aussi, de nombreux auteurs ont pensé à associer à la phényl-éthyl-malonylurée des correctifs qui, sans toucher à l'action antiépileptique, empêcheraient la dépression. C'est ainsi qu'on a essayé avec succès la caféine et la strychnine.

L'association barbiturique-caféine, en plus d'une efficacité certaine mais modérée sur les phénomènes dépressifs, est en outre intéressante, parce qu'elle semble agir mieux sur les équivalents comitiaux que le barbiturique seul.

L'association « barbiturique — strychnine » est spécialement intéressante, parce qu'elle permet de don-

ner aux malades des doses de phényl-barbiturique parfois considérables, qui leur sont indispensables et qu'ils ne pouvaient supporter quand le barbiturique était seul.

Dans quelques cas, il semble même que la strychnine favorise l'action du phényl-barbiturique et permette de diminuer les doses de barbiturique utilisées antérieurement.

La seule contre-indication de l'association barbiturique-strychnine tient au fait que la strychnine exagère parfois le nombre des équivalents, surtout dans les formes de comitialité sans grande crise ou à crises très espacées.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER (A.). — Le traitement rationnel de l'épilepsie (*Presse Médicale*, 14 oct. 1936).
- BAYARD J. — Une médication nouvelle (Editions Hipocrate, Paris, 1937). Préface du Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.
- CHAZEAUD (R.). — Epilepsie expérimentale. Application pathologique et thérapeutique, (*Thèse Paris*, 1931).
- CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET. — Le barbiturisme aigu et les antidotismes. Gardénal, strychnine, coramine et alcool. (*Durant, Lille*, 1939).
- GODARD et LEGAL. — Traitement de l'épilepsie par le mélange gardénal, tartrate BP, atropine associés alternativement à la caféïne et à la strychnine. (*Ann. Médico-psychol.*, 23 fév. 1925).
- HAZARD et RICHARD. — Précis thérapeutique et pharmacologique (Paris, Masson, 1935).
- LAIGNEL-LAVASTINE et D'HEUCQUEVILLE. — Les tonalités affectives des épileptiques traités. *Ann. Méd. Phys.*, juillet 33, pp. L 96-204.

LAIGNEL-LAVASTINE. — Traitement du barbiturisme chronique. (*Clinique, Paris*, janvier 1938).

LAIGNEL-LAVASTINE et D'HEUCQUEVILLE. — Les modifications pharmacodynamiques de la tonalité affective (*Presse Méd.*, nov. 1933).

LAIGNEL-LAVASTINE et H. GALLOT. — Le traitement de l'épilepsie par l'association gardénal — strychnine. (*Ann. Med. Psych.*, décembre 1938).

LE GUILLANT. — La toxicomanie barbiturique. (*Thèse Paris*, 1930).

LEROY (A.). — Gardénalisme subaigu. (*Journal de Neurol. et Psych.*, mai 1926).

MAILLARD GASTON. — Traitement moderne de l'épilepsie. NL. D. Paris, 1925.

MAILLARD et BOULANGER. — Association barbiturique — strychnine. (*Progrès Médical*, juillet 1937).

MAILLARD et JAMMET. — Anémie au cours du traitement par barbiturique. (*Paris Méd.*, octobre 1937).

MAILLARD, LÉVY et FIEHRER. — Eruption au cours du traitement par les dérivés barbituriques. (*Monde Méd.*, février 1933).

MARCHAND (L.). — Du gardénalisme chez les épileptiques. (*Soc. Clin. de médecine mentale*, mai 1923).

MAIRET. — Traitement de l'épilepsie par le borate de Na (*Progrès Médical*, 1891-1897, p. 41, p. 95).

PAGNIEZ Ph. — L'Épilepsie. Conception actuelle sur sa pathologie et son traitement. (*Paris*, 1929, Masson, éd.).

PAGNIEZ Ph. — Le rôle de l'hydratation dans l'épilepsie.
(*Presse Médicale*, 19 novembre 1930).

PAGNIEZ Ph. — Existe-t-il une épilepsie par hypoglycémie ? (*Presse Médicale*, mai 1933).

PASQUEREAUX X. — Traitement de l'état de mal. (*Thèse* Paris, 1932).

ROSENBERG (M.). — Kombinierte Behandlung der genuinen. Epilepsie und einige neue Mittelderselben.
(*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, février 1923).

ZUNZ (E.). — Eléments de pharmacodynamie spéciale.
T. I et II., Paris, Masson, ed., 1932.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.

